

96-306477/31	A96 B04	SAND- 94.09.16 *JP 08133979-A	A(12-V1) B(2-C1, 4-C3B, 10-E4C, 12-M2F, 14-N17) .5
SANDO YAKUHIN KK			
94.09.16 94JP-222031 (96.05.28)	A61K 31/715, 9/06, 38/00, 47/10, 47/32, 47/34		
Drug compsns. for topical admin. for treating dermal diseases - comprise cyclosporin or macrolide cpd., oleyl alcohol, propylene glycol and thickener, having excellent skin permeability	C96-097595		
Addnl. Data: 95.09.14 95JP-236758			
Drug compsns. for topical admin. comprise a cyclosporin or a macrolide cpd., oleyl alcohol, propylene glycol and a thickener.			
The thickener is a carboxyvinyl polymer or poly(ethylene glycol).			
<u>USE/ADVANTAGE</u>			
The drug compsns. are suitable for treating dermal diseases including pathologic proliferation and/or hornification of epidermic cells. The drug compsns. have an excellent skin permeability.			
In an example, a gel contg. cyclosporin was prep'd. from cyclosporin (1 wt. %), oleyl alcohol (5 wt. %), a carboxyvinyl polymer (0.2 wt. %), triethylamine (0.17 wt. %) and propylene glycol (balance).			JP 08133979-A

No equivalents

BEST AVAILABLE COPY

6. 16. 9. 94

Japanese Patent Application No. 236758/95

filed on September 14, 1995

Title of the Invention: Topically applicable pharmaceutical compositions

Inventors: Ryukan Natsuyama and Kiyoshi Ochiai, Tsukuba, Japan; and Suisei Noji, Tokyo, Japan

Applicant: Sandoz Pharmaceuticals Ltd., Tokyo, Japan

Priority Claimed: Japanese Patent Application No. 222031/94

filed on September 16, 1994

## SPECIFICATION

### Title of the Invention

Topically applicable pharmaceutical compositions

### Claims

1. A topically applicable pharmaceutical composition comprising a cyclosporin or macrolide compound, oleyl alcohol, propylene glycol, and a thickening agent.
2. The topically applicable pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the thickening agent is a carboxy vinyl polymer.
3. The topically applicable pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the thickening agent is a polyethylene glycol.

### Detailed Description of the Invention

#### Technical Field to Which the Invention Pertains:

The present invention relates to a topically applicable pharmaceutical composition comprising a cyclosporin or macrolide compound as an effective ingredient. More particularly, it relates to a topically, in particular dermally, applicable composition suitable for the treatment of dermal diseases, especially involving morbid proliferation and/or keratinization of epidermal cells.

#### Prior Arts:

Cyclosporins are a known family of cyclic undecapeptide compounds. A number of these compounds, including for example Cyclosporin A commercially available under a trade mark SANDIMMUN, Dihydrocyclosporin D and Cyclosporin G, are known (see Japanese

Patent Application Laying Open No. 2-17127). Among them, Cyclosporin A (hereinafter sometimes referred to simply as "Cyclosporin") is widely used in clinical fields for the purpose of inhibiting rejections in organ transplantation and graft-vs. host reactions. Cyclosporin A is also used against severe psoriasis and Behçet diseases.

Further, in vitro, animal model and clinical tests have confirmed the utility in various autoimmune diseases and inflammatory conditions, particularly in inflammatory conditions associated with causes of disease including autoimmune factors, for example arthritis, such as rheumatoid arthritis, progressive spreading arthritis and arthritis deformans, as well as rheumatic diseases.

There have also been confirmed the action against malaria, coccidioidomycosis and schistosomiasis, the vermifugal action, in particular the antiprotozoal action, the action against baldness or alopecia, and the action against multiple drug resistant tumors.

On the other hand, "macrolide compounds" generically refer to macrocyclic lactones containing 12 or more members in the ring. Lactam macrolides are interesting compounds having both a lactone (ester) and lactam (amide) linkages in the ring. There is known a large number of lactam macrolides such as those produced by microorganisms belonging to the genus Streptomyces, including rapamycin, ascomycin and FK-506, as well as their derivatives and analogues. These lactam macrolides are said to have some specific pharmacological properties and their immunosuppressive and anti-inflammatory action has particularly attracted attention.

Rapamycin is one of the immunosuppressive lactam macrolides and produced by Streptomyces hygroscopicus. The structure of rapamycin was found by Kesseler, H. et al. in 1993 (Hely. Chim. Acta, 76, 117). Many derivatives of rapamycin have been synthesized, including 40-O-alkylated derivatives such as 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin disclosed in WO94/09010. Rapamycin as well as its structurally analogous compounds and derivatives are generically called as "rapamycins".

Ascomycins are a different class of lactam macrolides. Representative compounds include FK-506 and ascomycin. Many of these have a strong immunosuppressive and anti-inflammatory action. The structural formula of FK-506 is found in Merck Index, 11 Ed. (1989), Appendix A5. Ascomycin is described in USP No. 3,244,592. Many derivatives of ascomycin and FK-506 have been synthesized, including halogenated derivatives such as 33-epi-chloro-33-desoxy-ascomycin disclosed in EP-A-427680. Ascomycin, FK-506 and their structurally

analogous compounds and derivatives are generically called as "ascomycins".

Problems to Be Solved by the Invention:

However, the use of cyclosporin or FK-506, one of the macrolide compounds, has been impeded in a wide range of applications other than the inhibition of rejections in organ transplantation and the treatment of severe autoimmune diseases, due to side effects upon injection or oral administration thereof. The above referred Japanese Patent Application Laying Open No. 2-17127 discloses a topically applicable composition comprising a cyclosporin and a C<sub>12</sub>-24 mono- or polyunsaturated fatty acid or alcohol to solve the problem. However, it is not disclosed therein that some compositions comprising a thickening agent may have satisfactory dermal permeability.

Means for Solving the Problems:

The present inventors have found that a higher dermal permeability can be imparted to a composition comprising a cyclosporin or macrolide compound and oleyl alcohol by adding thereto propylene glycol as a solvent. Further, it has also been found that only by formulating a specific thickening agent thereinto, a topically applicable semi-solid composition can be obtained while maintaining the higher dermal permeability. Thus, the present invention has been attained.

Therefore, the present invention provides a topically applicable pharmaceutical composition comprising a cyclosporin or macrolide compound, oleyl alcohol, propylene glycol and a specific thickening agent.

Mode of Working the Invention:

The cyclosporin is preferably the aforementioned Cyclosporin A. The amount of the cyclosporin used in the present invention is 0.01 to 40% by weight, preferably 0.1 to 30% by weight, most preferably 0.5 to 20% by weight, based on the total weight of the composition.

The macrolide compound is preferably 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin or 33-epi-chloro-33-desoxy-ascomycin. The amount of the macrolide compound used in the present invention is 0.01 to 40% by weight, preferably 0.05 to 20% by weight, most preferably 0.1 to 10% by weight, based on the total weight of the composition.

The amount of oleyl alcohol used in the present invention is 0.1 to 50% by weight, preferably 0.5 to 30% by weight, most preferably 1 to 20% by weight, based on the total weight of the composition.

The amount of propylene glycol used in the present invention is 10 to 99.88% by weight, preferably 15 to 99.35% by weight, most preferably 20 to 98.8% by weight, based on the total weight of the composition.

The thickening agent which may be used in the present invention includes carboxy vinyl polymers and polyethylene glycols (PEG).

The carboxy vinyl polymer preferably has a molecular weight of about 450,000 to 5,000,000, in particular 1,250,000 to 4,000,000. The amount thereof is 0.01 to 25% by weight, preferably 0.1 to 10% by weight, most preferably 0.1 to 5% by weight, based on the total weight of the composition. The carboxy vinyl polymer, if not neutralized, may readily gel by addition of a neutralizing agent such as triethylamine or diisopropanolamine. The polyethylene glycol has a molecular weight of about 100 to 100,000, preferably 200 to 20,000, most preferably 1,000 to 20,000. The amount thereof is 0.01 to 80% by weight, preferably 0.1 to 60% by weight, most preferably 1 to 50% by weight, based on the total weight of the composition.

The topically applicable pharmaceutical composition of the present invention may have any semi-solid dosage form, such as gel, paste or ointment. The dosage form of the preparations may be suitably selected depending upon the patient's conditions and the site to be applied and these preparations may be formulated in any manner known to those skilled in the art.

The composition of the present invention may optionally contain a solvent, surfactant, preservative, humectant and/or colorant in addition to the above described ingredients.

The composition of the present invention may be used in the treatment of dermal diseases, especially involving morbid proliferation and/or keratinization of the epidermis, in particular in the treatment of dermatitis, including psoriasis as well as atopic, contact and allergic dermatitis. It may also be used for hair growth and protection in the treatment of alopecia, including alopecia areata, generalized alopecia, male pattern alopecia or alopecia associated with other autoimmune diseases or autoimmune-related diseases, such as psoriatic alopecia. Further, the composition may be used in the retention of skin graft and the treatment of pemphigus including pemphigus vulgaris and pemphigoid, ichthyosis, lichen ruber planus, leukoplakia and scleroderma.

The composition of the present invention may exhibit clinically preferable effects when a composition comprising 0.1 to 20% by weight, preferably 0.5 to 10% by weight, of a cyclosporin or macrolide compound is applied on the site to be treated in an amount of 1 to 20 mg/cm<sup>2</sup> once to several times (e.g., two to five times) a day, depending upon the disease to be treated, the patient's conditions and the site to be applied.

Examples

The present invention will be further illustrated in more detail by way of the following examples.

Reference Example:

Compositions comprising a cyclosporin, oleyl alcohol and a solvent (base) were subjected to a dermal permeability test using a 2-chamber cell as shown in Figure 1. Six ml of a composition comprising 1% cyclosporin, 5% oleyl alcohol and 94% solvent (base) or a control composition comprising 1% cyclosporin and 99% oleyl alcohol was placed into a donor phase 1 at 32°C and the amount of cyclosporin permeating into a receiver phase 2 filled with saline containing 0.1% polyoxyethylene hardened castor oil 60 was measured. The permeating amount per unit area of the hairless rat skin 3 was recorded. The results are shown in Table 1.

Table 1  
Permeating Amount in 24 hours  
(mg/cm<sup>2</sup>)

Solvent	Permeating Amount in 24 hours (mg/cm <sup>2</sup> )
Control (No solvent)	0.1
Propylene glycol (PG)	32.2 (1.6)
1,3-Butylene glycol	0.5
Polyethylene glycol 400	0.3
Polypropylene glycol	0.6
Diisopropyl adipate	0
5% Ethanol/PG	(1.4)
Isopropyl myristate	(0)
50% PG/water	(0)
Glycerine	(0)
50% Glycerine/water	(0)
Medium fatty acid triglyceride	(0)

The permeating amounts were measured using the abdominal skin. Bracketed numbers were obtained using the back skin.

In the following Examples and Comparative Examples, all the proportions are by weight unless otherwise specified.

Example 1:

A cyclosporin containing gel having the following composition was prepared:

Cyclosporin	1%
Oleyl alcohol	5%
Carboxy vinyl polymer	0.2%
Triethylamine	0.17%
Propylene glycol	Balance

Example 2:

A cyclosporin containing ointment having the following composition was prepared:

Cyclosporin	1%
Oleyl alcohol	5%
Polyethylene glycol 4000	4.5%
Propylene glycol	Balance

The following Comparative Examples contained other thickening agents than the specified compounds used in the composition according to the present invention.

Comparative Example 1:

A cyclosporin containing ointment having the following composition was prepared:

Cyclosporin	1%
Oleyl alcohol	5%
Stearic acid	2%
Propylene glycol	Balance

Comparative Example 2:

A cyclosporin containing gel having the following composition was prepared:

Cyclosporin	1%
Oleyl alcohol	5%
Light silicic anhydride	5%
Propylene glycol	Balance

Comparative Example 3:

A cyclosporin containing ointment having the following composition was prepared:

Cyclosporin	1%
Oleyl alcohol	5%
Paraffin	7%
Isopropyl myristate	11%
Polysorbate 80	2%
Propylene glycol	Balance

Comparative Example 4:

A cyclosporin containing ointment having the following composition was prepared:

Cyclosporin	1%
Oleyl alcohol	5%
Paraffin	7%
Liquid paraffin	11%
Polysorbate 80	2%
Propylene glycol	Balance

Comparative Example 5:

A cyclosporin containing ointment having the following composition was prepared:

Cyclosporin	1%
Oleyl alcohol	10%
Vaseline	20%
Propylene glycol	Balance

Comparative Example 6:

A cyclosporin containing gel having the following composition was prepared:

Cyclosporin	1%
Oleyl alcohol	5%
Polyoxyethylene(160)polyoxypropylene(30)glycol	30%
Propylene glycol	Balance

Comparative Experiment:

The compositions of Examples 1 and 2 and Comparative Examples 1 to 6 were subjected to the dermal permeability test as in Reference Example. The results are shown in Table 2.

Table 2

Permeating Amount in 24 hours

Sample	(mg/cm <sup>2</sup> )
Control (No thickening agent)	32.2 (1.6)
Example 1	26.0
Example 2	24.0
Comparative Example 1	5.7
Comparative Example 2	0
Comparative Example 3	0
Comparative Example 4	0
Comparative Example 5	0
Comparative Example 6	0

The permeating amounts were measured using the abdominal skin.  
Bracketed numbers were obtained using the back skin.

It can be seen from Table 2 that the compositions of Examples 1 and 2 have a significantly higher dermal permeability than those of Comparative Examples 1 to 6.

#### Example 3:

A macrolide compound containing ointment having the following composition was prepared:

33-Epi-chloro-33-desoxy-ascomycin	0.5%
Oleyl alcohol	5%
Polyethylene glycol 4000 = <i>thickener</i>	4.5%
Propylene glycol	Balance 99%

#### Comparative Example 7:

A macrolide compound containing ointment having the following composition was prepared:

33-Epi-chloro-33-desoxy-ascomycin	0.5%
Oleyl alcohol	5%
Stearic acid = <i>thickener</i>	2%
Propylene glycol	Balance 92.5%

#### Comparative Example 8:

A macrolide compound containing gel having the following composition was prepared:

33-Epi-chloro-33-desoxy-ascomycin	0.5%
Oleyl alcohol	5%
Light silicic anhydride = <i>thickener</i>	5%
Propylene glycol	Balance 89.5%

Comparative Example 9:

A macrolide compound containing ointment having the following composition was prepared:

33-Epi-chloro-33-desoxy-ascomycin	0.5%
Oleyl alcohol	5%
Paraffin = base	7%
Isopropyl myristate = solvent (1)	11%
Polysorbate 80 = surfactant	2%
Propylene glycol solvent	Balance

Comparative Example 10:

A macrolide compound containing gel having the following composition was prepared:

33-Epi-chloro-33-desoxy-ascomycin	0.5%
Oleyl alcohol solvent	5%
Polyoxyethylene(160)polyoxypropylene(30)glycol	30%
Propylene glycol	Balance

The compositions of Example 3 and Comparative Examples 7 to 10 were subjected to the dermal permeability test as in Reference Example to measure the permeating amounts of 33-epi-chloro-33-desoxy-ascomycin. The results are shown in Table 3.

Table 3

Sample	Permeating Amount in 24 hours (mg/cm <sup>2</sup> )
Example 3	27.3
Comparative Example 7	0
Comparative Example 8	0
Comparative Example 9	0
Comparative Example 10	0

The permeating amounts were measured using the abdominal skin.

It can be seen from Table 3 that the composition of Example 3 has a significantly higher dermal permeability than those of Comparative Examples 7 to 10.

Brief Description of the Drawing

Figure 1 shows the 2-chamber cell apparatus used in the dermal permeability test.

Description of the Reference Numbers:

- 1      Donor phase
- 2      Receiver phase
- 3      Skin of hairless rat
- 4      Synchromotor
- 5      Stirrer
- 6      Jacket

ABSTRACT

Abstract of the Disclosure

Object:

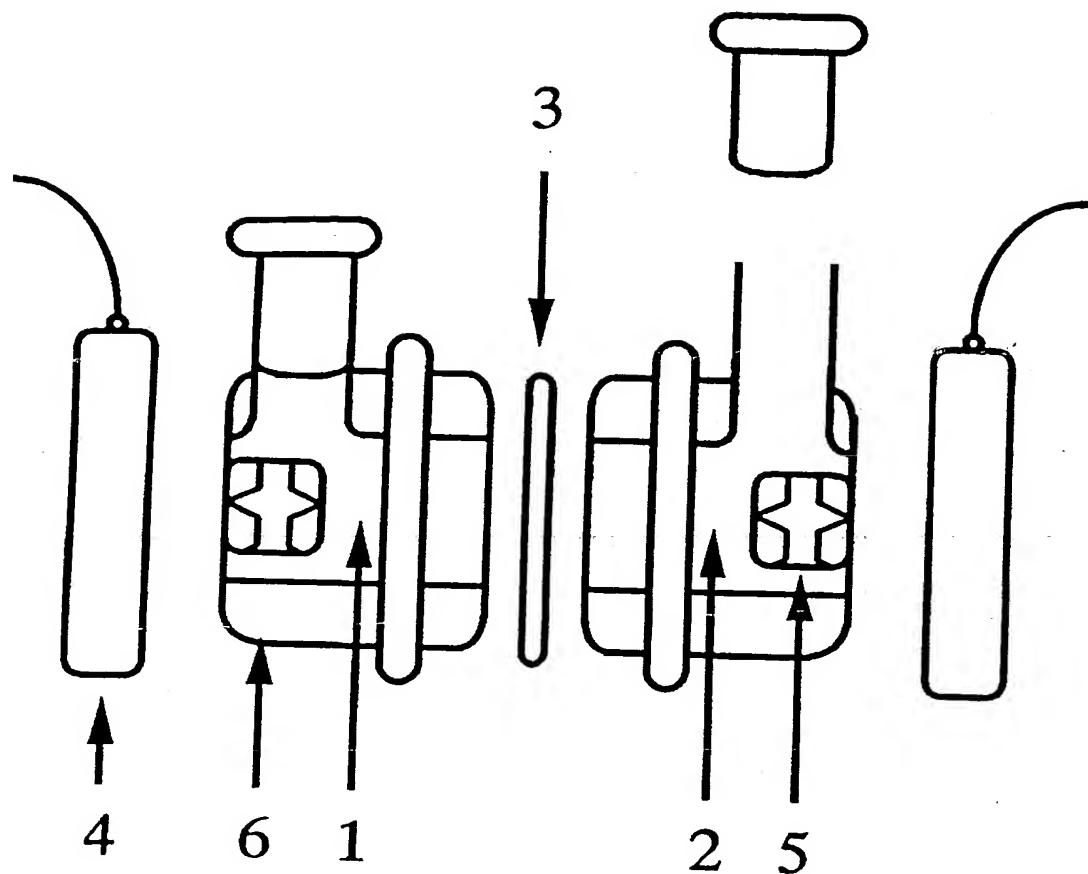
To provide a topically applicable pharmaceutical composition having an excellent dermal permeability.

Construction:

A pharmaceutical composition comprising a cyclosporin or macrolide compound, oleyl alcohol, propylene glycol and a thickening agent.

Fig. 1

【図 1】



(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-133979

(43)公開日 平成8年(1996)5月28日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>  
A 61 K 31/715  
9/06  
38/00

識別記号 庁内整理番号  
G  
A B C

F I

技術表示箇所

A 61 K 37/02  
A B C  
ADA

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全7頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平7-236758  
(22)出願日 平成7年(1995)9月14日  
(31)優先権主張番号 特願平6-222031  
(32)優先日 平6(1994)9月16日  
(33)優先権主張国 日本 (J P)

(71)出願人 392017554  
サンド薬品株式会社  
東京都港区西麻布4丁目17番30号  
(72)発明者 夏山 龍煥  
茨城県つくば市千現2丁目4-6 パスト  
ラル千現306号  
(72)発明者 落合 清  
茨城県つくば市千現2丁目4-6 パスト  
ラル千現203号  
(72)発明者 野路 翠星  
東京都世田谷区北烏山1丁目29-7  
(74)代理人 弁理士 川口 義雄 (外2名)

(54)【発明の名称】 局所適用薬剤組成物

(57)【要約】

【課題】 局所に適用し得る、優れた皮膚透過性を有する薬剤組成物を提供する。

【解決手段】 シクロスボリン類またはマクロライド系化合物、オレイルアルコール、プロピレングリコールおよび増粘剤からなる薬剤組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 シクロスボリン類またはマクロライド系化合物、オレイルアルコール、プロピレンギリコールおよび増粘剤を含む局所適用薬剤組成物。

【請求項2】 増粘剤がカルボキシビニルポリマーである請求項1に記載の局所適用薬剤組成物。

【請求項3】 増粘剤がポリエチレングリコールである請求項1に記載の局所適用薬剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は有効成分としてシクロスボリン類またはマクロライド系化合物を含有する局所適用薬剤組成物に関する。さらに詳しくは、皮膚疾患、特に表皮細胞の病的増殖および/または角質化を含む皮膚病の処置に適した、局所適用、特に皮膚適用組成物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】シクロスボリン類は環状ウンデカペプチドの既知の一群の化合物であり、例えば、サンディミュン (SANDIMMUN) という商標名で市販されている化合物 (シクロスボリンA) の他に、ジヒドロシクロスボリンDおよびシクロスボリンG等の多くの化合物が知られている (特開平2-17127号公報参照)。この中でも、シクロスボリンA (以下単に「シクロスボリン」ということがある) は、臓器移植における拒否反応の抑制および移植片対宿主病の抑制の用途において、現在臨床で広く使用されており、重度の乾せんならびにベーチェット病に対しても使用されている。

【0003】また、様々な自己免疫疾患および炎症状態、特に自己免疫要素を含む病変を伴う炎症状態、例えば関節炎 (例、リウマチ様関節炎、進行性蔓延関節炎および変形性関節炎) およびリウマチ疾患に対する有用性がインピトロ、動物モデルおよび臨床試験において確認されている。

【0004】さらに、マラリア、コクシジオイデス症および住血虫症に対する作用、駆虫特に抗原生動物作用、脱毛症に対する作用、多薬品耐性腫瘍に対する作用が確認されている。

【0005】一方、マクロライド系化合物は大環ラクトンで、環の員数が12またはそれ以上の化合物の総称である。ラクタム系マクロライドは、ラクトン (エステル) 結合に加えて環内にラクタム (アミド) 結合を有する興味深い化合物であり、これには、ラバマイシン、アスコマイシン、FK-506などStreptomyces 属の微生物が產生するラクタム系マクロライドやその誘導体や類似体が豊富に存在する。これらラクタム系マクロライドは特異な薬理学的特性を有するとされており、特に免疫抑制及び抗炎症作用が注目されている。

【0006】ラバマイシンは免疫抑制作用のあるラクタム系マクロライドで、Streptomyces hy-

grosopicusにより產生される。ラバマイシンの構造はKesseler, H. 等により1993年に明らかになった (Hely. Chim. Acta; 76: 117)。ラバマイシンの誘導体として、国際公開第94/09010号パンフレットに公開されている40-O-(2-hydroxy)ethyl-1-rapamycinなどの40-O-alkylated誘導体など多くの種類が合成されている。ラバマイシンとその構造類似化合物および誘導体はラバマイシン類と総称される。

【0007】アスコマイシン類は異なるクラスのラクタム系マクロライドで、代表的な化合物としてはFK-506、アスコマイシンが存在する。これらの多くが強力な免疫抑制および抗炎症作用を有する。FK-506はMerck Index, 11版 (1989) のAppendixにA5項目としてその構造式が記載されている。アスコマイシンは米国特許第3, 244, 592号明細書に記載されている。アスコマイシンとFK-506は、ヨーロッパ特許出願公開第427680号明細書に公開されている33-epi-chloro-33-deoxy-ascosomycinなどのハログン化誘導体など、多くの誘導体が合成されている。アスコマイシン、FK-506およびこれらの構造類似化合物や誘導体はアスコマイシン類と総称される。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】しかしながらシクロスボリンまたはマクロライド系化合物であるFK-506は、その注射または経口投与における副作用のために、これまで臓器移植における拒否反応の抑制および重度の自己免疫疾患の治療以外の用途に広範囲に使用することが阻まれてきた。ピーター・エム・イライアスは上記の特開平2-17127号公報において、この問題を解決するために、シクロスボリンおよびC<sub>12-24</sub>モノーまたはポリ不飽和脂肪酸またはアルコールを含む局所適用組成物を開示している。しかしながらこのピーター・エム・イライアスの開示には、増粘剤を含んだ形態の具体的な組成物が十分な皮膚透過性を有することは示されていなかった。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者等はシクロスボリン類またはマクロライド系化合物およびオレイルアルコールからなる組成物に、溶剤としてプロピレンギリコールを用いることにより高い皮膚透過性が得られることを見い出し、さらに特定の増粘剤を配合することによってのみ、十分な皮膚透過性を保持しつつ、局所適用し得る半固形状組成物が得られることを見出して本発明を完成し得たものである。

【0010】したがって、本発明はシクロスボリン類またはマクロライド系化合物、オレイルアルコール、プロピレンギリコールおよび特定の増粘剤を含む局所適用薬

剤組成物を提供する。

【0011】

【発明の実施の形態】シクロスボリン類としては前述のシクロスボリンAが好ましい。本発明で使用するシクロスボリン類の量は、組成物の全重量に対して0.01～4.0重量%、特に0.1～3.0重量%が好ましく、最も好ましくは0.5～2.0重量%である。

【0012】マクロライド系化合物としては4.0-O-(2-ハイドロキシ)エチルーラパマイシン、または3.3-エピクロロ-3.3-デスオキシーアスコマイシンが好ましい。本発明で使用するマクロライド系化合物の量は、組成物の全重量に対して0.01～4.0重量%、特に0.05～2.0重量%が好ましく、最も好ましくは0.1～1.0重量%である。

【0013】本発明で使用するオレイルアルコールの量は、組成物の全重量に対して0.1～5.0重量%、特に0.5～3.0重量%が好ましく、最も好ましくは1～2.0重量%である。

【0014】本発明で使用するプロピレングリコールの量は、組成物の全重量に対して1.0～9.9.8.8重量%、特に1.5～9.9.3.5重量%が好ましく、最も好ましくは2.0～9.8.8重量%である。

【0015】本発明で使用し得る増粘剤はカルボキシビニルポリマーおよびポリエチレングリコール(PEG)である。

【0016】カルボキシビニルポリマーは、分子量約450,000～5,000,000、特に1,250,000～4,000,000のものが好ましい。量は組成物の全重量に対して、0.01～2.5重量%、特に0.1～1.0重量%が好ましく、最も好ましくは0.1～5重量%である。カルボキシビニルポリマーについては、中和されていないものはトリエチルアミン、ジイソプロパノールアミンなどの中和剤を加えることにより容易にゲル化できる。ポリエチレングリコールは分子量約100～100,000、特に200～20,000が好ましく、1,000～20,000のものが最も好ましい。量は組成物の全重量に対して、0.01～8.0重量%、特に0.1～6.0重量%が好ましく、最も好ましくは、1～5.0重量%である。

【0017】本発明の局所適用薬剤組成物の製剤形態は半固形、例えば、ゲル、ペーストおよび軟膏等である。

これらの製剤形態は病状、適用箇所等によって好適に選択され、当業者に公知の方法で製剤化される。

【0018】本発明の組成物中には、上記成分の他に、例えば溶剤、界面活性剤、保存剤、保湿剤および着色剤等も適宜含有し得る。

【0019】本発明の組成物は特に、表皮の病的増殖および/または角質化を伴う皮膚病の処置、特に乾せんならびにアトピー性皮膚炎、接触皮膚炎およびアレルギー性皮膚炎を含む皮膚炎の治療に使用し得る。また、例えば円形脱毛症、全身性脱毛症、男性型脱毛症または他の自己免疫もしくは自己免疫関連疾患に関連する脱毛症、例えば乾せん性脱毛症を含む脱毛症の処置における毛髪成長保護に使用し得る。さらに、皮膚移植体の維持ならびに天ほうそう(尋常性天ほうそうおよび類天ほうそうを含む)、魚鱗せん、へん平紅色苔せん、白斑および硬皮症の処置に使用し得る。

【0020】本発明の組成物は、適応症、病状、適用箇所等により異なるが、シクロスボリン類またはマクロライド系化合物を0.1～2.0重量%、好ましくは0.5～1.0重量%含むものを、1日に1回～数回(例えば、2回～5回)、1mg/cm<sup>2</sup>～20mg/cm<sup>2</sup>患部に塗布することにより、臨床上好ましい効果を示し得る。

【0021】

【実施例】以下実施例を用いて本発明をさらに詳しく説明する。

【0022】参考例

シクロスボリン、オレイルアルコールおよび溶剤(基剤)からなる組成物の皮膚透過性試験を図1の2-チャンバーセルを用いて行った。温度32℃において、ドナーフェーズ1にシクロスボリン1%、オレイルアルコール5%および溶剤(基剤)94%からなる組成物、また、コントロールとしてシクロスボリン1%およびオレイルアルコール9.9%からなる組成物を6ml入れ、0.1%のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油6.0を含む生理食塩水を充填したレシーバーフェーズ2中に透過したシクロスボリンの量を測定し、ヘアレスラットの皮膚3の単位面積当たりの透過量を記録した。結果を表1に示す。

【0023】

【表1】

表 1

溶 剂	24時間目の透通量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
コントロール(溶剤を含まず)	0.1
プロピレン glycole (PG)	32.2 (1.6)
1,3-ブチレン glycole	0.5
ポリエチレン glycole 400	0.3
ポリプロピレン glycole	0.6
アジピン酸ジイソプロピル	0
5%エタノール / PG	(1.4)
ミリスチン酸イソプロピル	(0)
50%PG / 水	(0)
グリセリン	(0)
50%グリセリン / 水	(0)
中鎖脂肪酸トリグリセリド	(0)

【0024】以下の実施例および比較例を用い測定した。【0026】内は背部皮膚を使用。

記載のない限り、割合はすべて重量に基づくものである。

下記組成のシクロスボリン含有ゲルを製造した。

【0026】

シクロスボリン	1%
オレイルアルコール	5%
カルボキシビニルポリマー	0.2%
トリエチルアミン	0.17%
プロピレン glycole	残部

実施例2

下記組成のシクロスボリン含有軟膏を製造した。

シクロスボリン	1%
オレイルアルコール	5%
ポリエチレン glycole 4000	4.5%
プロピレン glycole	残部

増粘剤として本発明の組成物で使用する特定の化合物以外のものを用いて、以下の比較を行った。

【0028】比較例1

シクロスボリン	1%
オレイルアルコール	5%
ステアリン酸	2%
プロピレン glycole	残部

比較例2

下記組成のシクロスボリン含有ゲルを製造した。

シクロスボリン	1%
オレイルアルコール	5%
軽質無水ケイ酸	5%
プロピレン glycole	残部

比較例3

下記組成のシクロスボリン含有軟膏を製造した。

シクロスボリン	1%
オレイルアルコール	5%
パラフィン	7%
ミリスチン酸イソプロピル	11%

【0027】

下記組成のシクロスボリン含有軟膏を製造した。

【0029】

【0030】

【0031】

ポリソルベート 80	2%
プロピレングリコール	残部

比較例 4

下記組成のシクロスボリン含有軟膏を製造した。

シクロスボリン	1%
オレイルアルコール	5%
パラフィン	7%
流動パラフィン	11%
ポリソルベート 80	2%
プロピレングリコール	残部

【0032】

比較例 5

下記組成のシクロスボリン含有軟膏を製造した。

シクロスボリン	1%
オレイルアルコール	10%
ワセリン	20%
プロピレングリコール	残部

【0033】

比較例 6

下記組成のシクロスボリン含有ゲルを製造した。

シクロスボリン	1%
オレイルアルコール	5%
ポリオキシエチレン(160) ポリオキシプロピレン(30)	
グリコール	30%
プロピレングリコール	残部

示す。

実施例 1、2 および比較例 1～6 の組成物に対して参考  
例と同様の方法で皮膚透過実験を行った。結果を表 2 に

【0034】

【表 2】

表 2

試 料	24 時間目の透過量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
コントロール(増粘剤を含まず)	32.2 (1, 6)
実施例 1	26.0
実施例 2	24.0
比較例 1	5.7
比較例 2	0
比較例 3	0
比較例 4	0
比較例 5	0
比較例 6	0

透過量は腹部皮膚を用いて測定した。() 内は背部皮膚を使用。

【0036】表 2 より実施例 1、2 の組成物は比較例 1～6 の組成物に比べて、有意に皮膚透過性がよいことが判る。

33-エピ-クロロ-33-	
デスオキシーアスコマイシン	0.5%
オレイルアルコール	5%
ポリエチレングリコール 4000	4.5%
プロピレングリコール	残部

【0037】実施例 3

下記組成のマクロライド系化合物含有軟膏を製造した。

【0038】

比較例 7

下記組成のマクロライド系化合物含有軟膏を製造した。

## 【0039】

33-エピークロロ-33-	
デスオキシーアスコマイシン	0. 5%
オレイルアルコール	5%
ステアリン酸	2%
プロピレングリコール	残部

比較例8

下記組成のマクロライド系化合物含有ゲルを製造した。

33-エピークロロ-33-	
デスオキシーアスコマイシン	0. 5%
オレイルアルコール	5%
軽質無水ケイ酸	5%
プロピレングリコール	残部

比較例9

下記組成のマクロライド系化合物含有軟膏を製造した。

33-エピークロロ-33-	
デスオキシーアスコマイシン	0. 5%
オレイルアルコール	5%
パラフィン	7%
ミリスチン酸イソプロピル	11%
ポリソルベート80	2%
プロピレングリコール	残部

比較例10

下記組成のマクロライド系化合物含有ゲルを製造した。

33-エピークロロ-33-	
デスオキシーアスコマイシン	0. 5%
オレイルアルコール	5%
ポリオキシエチレン(160) ポリオキシプロピレン(30)	
グリコール	30%
プロピレングリコール	残部

実施例3および比較例7～10の組成物に対して参考例と同様の方法で皮膚透過性試験を行い、33-エピーグロロ-33-デスオキシーアスコマイシンの皮膚透過量を測定した。結果を表3に示す。

## 【0043】

## 【表3】

表 3

試 料	24時間目の透過量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
実施例 3	27. 3
比較例 7	0
比較例 8	0
比較例 9	0
比較例 10	0

透過量は腹部皮膚を用いて測定した。

## 【0040】

## 【0041】

## 【0042】

【0044】表3より実施例3の組成物は比較例7～10の組成物に比べて、有意に皮膚透過性がよいことが判る。

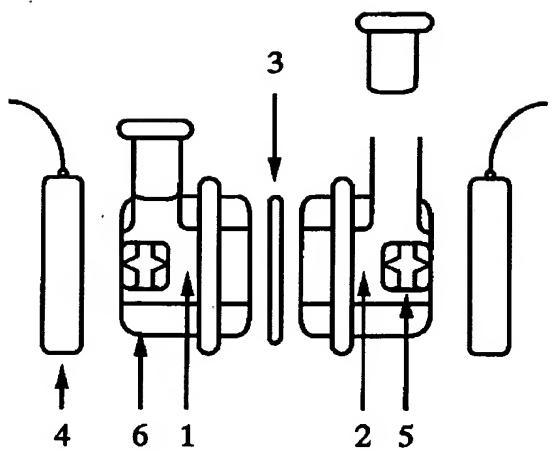
## 【図面の簡単な説明】

【図1】皮膚透過性試験を行う2-チャンバーセル装置の図である。

## 【符号の説明】

- 1 ドナーフェーズ
- 2 レシーバーフェーズ
- 3 ヘアレスラットの皮膚
- 4 シンクロモーター
- 5 搅拌子
- 6 ジャケット

【図1】



---

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 38/00	ADA			
47/10	E			
47/32	F			
47/34	F			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**